

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2010/067007 A2

(43) Date de la publication internationale
17 juin 2010 (17.06.2010)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 489/02 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01)
C07H 17/04 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
C07H 17/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07H 15/24 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

TRECANT, Claire [FR/FR]; 16 rue de Copenhague, F-67000 Strasbourg (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/052445

(74) Mandataire : PIGASSE, Caroline; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :

8 décembre 2009 (08.12.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0806948 10 décembre 2008 (10.12.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :

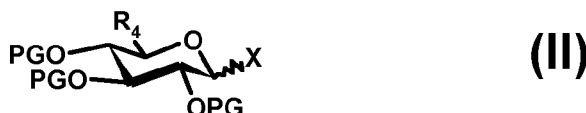
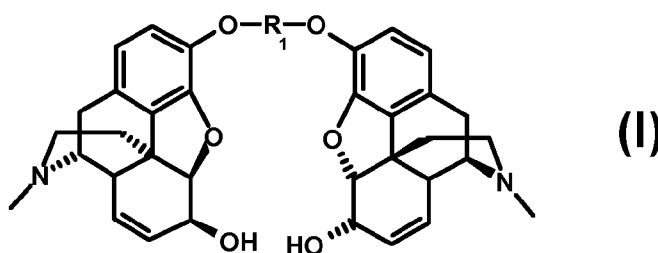
DLUBALA, Alain [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). RIPOCHE, Isabelle [FR/FR]; Ecole Nationale Supérieure de Clermont-Ferrand, Campus Cezeaux, BP 187, F-63174 Aubiere Cedex (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : SYNTHESIS OF MORPHINE-6-GLUCURONIDE OR ONE OF THE DERIVATIVES THEREOF

(54) Titre : SYNTHÈSE DE MORPHINE-6-GLUCURONIDE OU DE L'UN DE SES DERIVES



(57) Abstract : The invention relates to a method for preparing morphine-6-glucuronide or one of the derivatives thereof, comprising the following steps: (i) reacting a compound having formula (I), wherein R₁ represents a carbonyl group, COR₂CO or SO₂R₆SO₂ with a glucuronic acid derivative having formula (II) wherein PG represents an acetyl, isobutyryl, benzoyl or pivaloyl group, X represents a trihalogenoacetamidate group and R₄ represents a (C₁-C₄)alkylcarboxylate group, in the presence of an aromatic solvent and trifluoromethanesulfonyl of trimethylsilane; (ii) reacting the product obtained in step (i) with a strong basic agent; and, subsequently, (iii) recovering the product obtained in step (ii).

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]



WO 2010/067007 A2

Publiée :

- *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

La présente invention un procédé de préparation de morphine-6-glucuronide ou l'un de ses dérivés comprenant les étapes consistant : (ii) à faire réagir un composé répondant à la formule (I) suivante : dans laquelle : R_1 représente un groupement carbonyle, COR_5CO ou $SO_2R_6SO_2$ avec un dérivé d'acide glucuronique répondant à la formule (II) suivante : dans laquelle : PG représente un groupe acétyle, isobutyryle, benzoyle ou pivaloyle, X représente un groupe trihalogénoacétamdate, et R_4 représente un groupe (C₁-C₄)alkylcarboxylate, en présence d'un solvant aromatique et de trifluorométhanesulfonyle de triméthylsilane (ii) à faire réagir le produit obtenu à l'étape (i) avec un agent basique fort, puis (iii) à récupérer le produit obtenu à l'étape (ii).

SYNTHESE DE MORPHINE-6-GLUCURONIDE OU DE L'UN DE SES DERIVES

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne un procédé de préparation de morphine-6-
5 glucuronide (M6G) ou de l'un de ses dérivés.

DESCRIPTION DU CONTEXTE DE L'INVENTION

La morphine est actuellement l'analgésique le plus utilisé dans le traitement des
douleurs de moyenne et grande intensité. Cet opioïde est utilisé dans environ 80% des
10 cas de douleur aiguë post-opératoire. Malgré une grande efficacité, l'utilisation de la
morphine s'accompagne de nombreux effets secondaires indésirables, caractéristiques
des opioïdes, tels la dépression respiratoire, les nausées, les vomissements, l'inhibition
du transit intestinal, la dépendance et la tolérance (Minoru Nariata et coll. *Pharmacol. Et
Ther.* **2001**, 89, 1-15).

15 On sait que la morphine subit un important métabolisme qui conduit notamment à
la formation de morphine-6-glucuronide (M6G). Ce métabolite pénètre faiblement dans le
cerveau en raison de son caractère hydrophile. Il présente une activité analgésique plus
puissante que celle présentée par la morphine par administration centrale avec une
diminution de la dépression respiratoire, des nausées et des vomissements (Paul et coll.
20 *J. Pharmacol. Exp. The* **1989**, 251, 477-483 ; Frances et al *J. Pharmacol. Exp. The* **1992**,
262, 25-31). La demande de brevet WO95/05831 décrit l'utilisation du M6G sous forme
orale pour le traitement de la douleur.

Le M6G a été synthétisé en 1968 par Yoshimurai et coll. (Yoshimura, H.; Oguri,
K.; Tsukamoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 2114-2119). A échelle industrielle, ce
25 procédé qui repose sur le principe de Koenigs Knorr présente un rendement faible. De
plus, les métaux lourds présents à l'état de trace dans le produit final sont difficiles à
éliminer. Enfin, les sels d'argent doivent être recyclés. Il a par ailleurs été proposé dans la
demande de brevet WO 99/64430 un procédé de synthèse de M6G par le biais de la
synthèse d'un donneur de glycosyle sous forme d'orthoester en présence de perchlorate
30 de lutidinium. Cependant cette méthode ne présente qu'un faible rendement de
glycosylation, de l'ordre de 30%. De plus, ces méthodes qui impliquent une glycosylation
en milieu hétérogène avec agitation sont difficiles à mettre en œuvre à l'échelle
industrielle.

D'autres modes de réalisation de la O-glycosylation ont été envisagés, notamment
35 par le biais d'une activation sous la forme d'un imidate ou d'un thioaryle. Ces modes de
réalisation qui requièrent une mise en œuvre dans des conditions particulières à savoir

d'anhydricité stricte, c'est-à-dire une teneur en eau inférieure à 100 ppm, et de basse température imposent des contraintes importantes au niveau industriel. De plus, l'activation par l'intermédiaire d'un thioaryle utilise généralement du thiophénol qui dégage une odeur nauséabonde problématique dans le cadre d'une mise en œuvre à l'échelle industrielle.

Il demeure donc un besoin de pouvoir disposer d'un procédé permettant de produire à l'échelle industrielle de tels dérivés, non seulement avec un rendement plus élevé mais également avec un minimum de contraintes techniques.

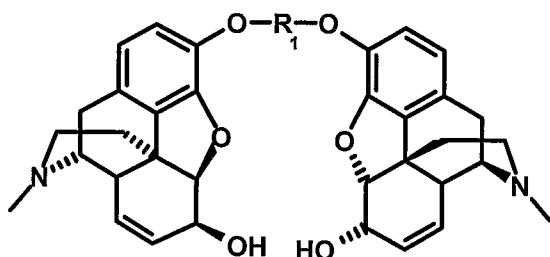
Le but de la présente invention est de proposer un procédé de préparation de M6G ou l'un de ses dérivés présentant un rendement d'au moins 60%, dont l'étape de glycosylation est effectuée en milieu homogène, est tolérante à l'humidité c'est-à-dire supportant une teneur en eau allant jusqu'à 3000 ppm et pouvant être réalisée à température de l'ordre de 20°C.

Ce but est atteint par le procédé selon l'invention, lequel comprend l'utilisation combinée d'un dérivé glycosylé avec une activation trihalogénoacétamdate comme donneur de dérivés glycosylés et de dérivés dimorphiniques comme accepteur de dérivés glycosylés, permettant d'obtenir une très bonne stéréo-sélectivité.

On a maintenant trouvé un procédé permettant un rendement satisfaisant avec un minimum de contraintes industrielles.

Aussi selon un premier aspect, la présente invention vise un procédé de préparation de M6G ou l'un de ses dérivés comprenant les étapes consistant :

- (i) à faire réagir un composé répondant à la formule (I) suivante :

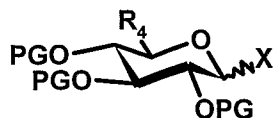


I

dans laquelle :

R₁ représente un groupement carbonyle, COR₅CO où R₅ représente un groupe (C₁-C₄)alcane-diyle, (C₂-C₄)alcène-diyle, (C₂-C₄)alcyne-diyle, hétéro(C₁-C₄)alcane-diyle, hétérocyclo(C₃-C₆)alcane-diyle, (C₅-C₁₄)arène-diyle, hétéro(C₄-C₁₀)arène-diyle, bi(C₁₀-C₁₆)arène-oxyde-diyle, ou bi(C₁₀-C₁₆)arène-diyle, SO₂R₆SO₂ où R₆ représente un groupe (C₁-C₄)alcane-diyle, (C₂-C₄)alcène-diyle, (C₂-C₄)alcyne-diyle,

hétéro(C₁-C₄)alcane-diyle, hétérocyclo(C₃-C₆)alcane-diyle, (C₅-C₁₄)arène-diyle, hétéro(C₄-C₁₀)arène-diyle, bi(C₁₀-C₁₆)arène-oxyde-diyle ou bi(C₁₀-C₁₆)arène-diyle, avec un dérivé d'acide glucuronique répondant à la formule (II) suivante :



5

(II)

dans laquelle :

PG représente un groupe acétyle, isobutyryle, benzoyle ou pivaloyle,

X représente un groupe trihalogénoacétamdate, et

10

R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkylcarboxylate,

en présence :

- d'un solvant aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle et un groupe (C₁-C₄)alkyloxy, ledit solvant présentant un point de fusion inférieur ou égal à - 20°C, et

15

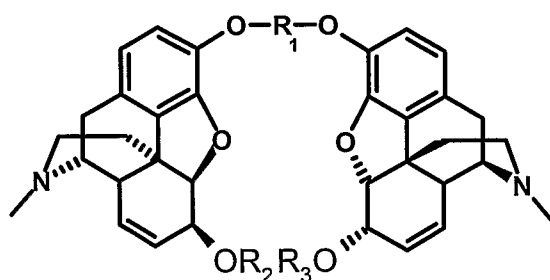
- de trifluorométhanesulfonyle de triméthylsilane

(ii) à faire réagir le produit obtenu à l'étape (i) avec un agent basique fort, puis

(iii) à récupérer le produit obtenu à l'étape (ii).

20

La présente invention a également pour objet les composés répondant à la formule (III) suivante



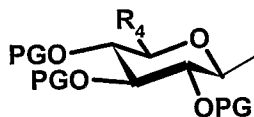
(III)

dans laquelle :

25

R₁ est tel que défini précédemment,

R₂ et R₃ représentent indépendamment un groupe PG tel que défini précédemment ou un groupe répondant à la formule (IV) suivante :



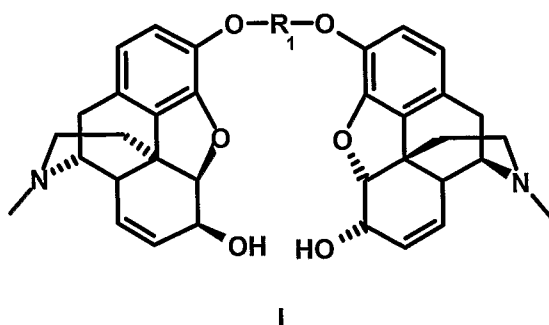
(IV)

dans laquelle :

R₄ et PG sont tels que définis précédemment,

5 sous réserve que l'un au moins de R₂ et R₃ représente un groupe de formule (IV).

La présente invention a encore pour objet les composés répondant à la formule (I) suivante :



I

10 dans laquelle :

R₁ est tel que défini précédemment.

DEFINITIONS

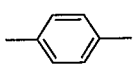
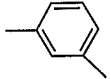
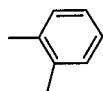
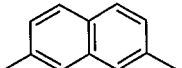
15 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

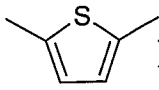
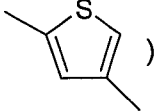
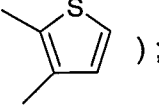
- un groupe PG : un groupe protecteur qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse ; des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans

20 « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 1991 ; on citera en particulier les groupes acétyle, isobutyryle, benzoyle et pivaloyle ;

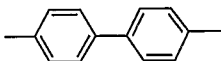
- un atome d'halogène : un atome de fluor, un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode ;

25 - un groupe (C₁-C₄)alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié substitué ou non substitué, ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; à titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, etc;

- un groupe hydroxyle : un groupe -OH ;
 - un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyloxy : un groupe $\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle où le groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle est tel que précédemment défini ;
 - un groupe carbonyle, un groupe C=O ;
- 5 - un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcane-diyle, un groupe aliphatique saturé divalent linéaire, ramifié ou cyclique, substitué ou non substitué, ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; à titre d'exemples, on peut citer les groupes méthane-diyle ($\text{-CH}_2\text{-}$), éthane-diyle ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), propane2,3-diyle ($\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$), propane1,3-diyle ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) ; etc
- 10 - un groupe $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alcène-diyle, un groupe aliphatique divalent mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 4 atomes de carbone, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques; à titre d'exemples, on peut citer les groupes éthèn-diyle (-CH=CH-), 1-propène 1,3-diyle ($\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$), etc.
- 15 - un groupe $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alcyne-diyle, un groupe aliphatique divalent mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 4 atomes de carbone, comprenant par exemple une ou deux insaturations acétyléniques ; à titre d'exemples, on peut citer les groupes éthyne-diyle ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), 1-propyne 1,3-diyle ($\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$) ;
- 20 - un groupe $(\text{C}_5\text{-C}_{14})$ arène-diyle, un groupe aromatique cyclique divalent substitué ou non ayant de préférence entre 5 et 14 atomes de carbone ;
- à titre d'exemples, on peut citer les groupes (), (),
- (), ()
- 25 - un groupe hétéro $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcane-diyle, un groupe alcane-diyle, tel que défini ci-dessus, substitué ou non substitué, ayant de préférence entre 1 et 4 atomes de carbone, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre ; à titre d'exemples, on peut citer le groupe etheroxyde-diyle ;
- 30 - un groupe hétérocyclo $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ alcane-diyle, un groupe cyclo $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ alcane-diyle, tel que défini ci-dessus, substitué ou non substitué, ayant de préférence entre 3 et 6 atomes de carbone, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre ; à titre d'exemples, on peut citer les groupes oxirane-diyle, aziridine-diyle, thirane-diyle et pyrane-diyle ;
- 35 - un groupe hétéro $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ arène-diyle, un groupe aromatique cyclique divalent ayant de préférence entre 4 et 10 atomes de carbone et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre ; à titre d'exemples, on peut citer

5 les groupes (); (), ();

- un groupe bi (C₁₀-C₁₆)arène-diyle, un groupe divalent comprenant deux cycles
10 aromatiques chacun pouvant être indépendamment substitué ou non, ayant de
préférence de 10 à 16 atomes de carbone d'exemples, on peut citer le groupe

15 (),

- un groupe bi(C₁₀-C₁₆)arèn-oxyde-diyle, un groupe divalent comprenant deux
20 cycles aromatiques, chacun indépendamment substitué ou non, ayant de 10 à 16 atomes

de carbone, à titre d'exemples, on peut citer le groupe (), et

- un groupe -(C₁-C₄)alkylcarboxylate, un groupe -CO-O-(C₁-C₄)alkyle, le groupe
(C₁-C₄)alkyle étant tel que défini ci-dessus.

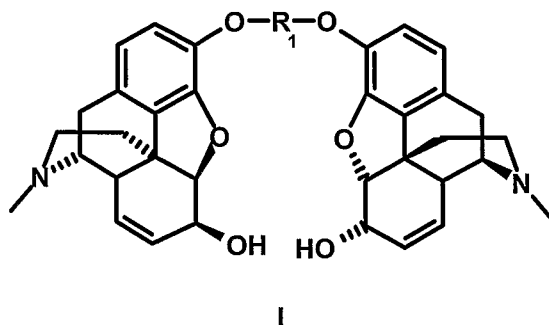
30 L'expression « agent basique fort », désigne de façon bien connue de l'homme
du métier tout agent basique qui se dissocie de façon complète en solution aqueuse
neutre ou ayant au moins un degré de dissociation élevé en solution aqueuse neutre.
L'expression « agent basique fort » désigne en particulier la soude, la potasse,
l'hydroxyde de lithium et l'hydroxyde d'ammonium.

35 - Par l'expression « température ambiante », on entend une température allant
de 20 à 25°C.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Composé de formule (I)

40



dans laquelle :

R_1 représente un groupement carbonyle, COR_5CO où R_5 représente un groupe (C_1-C_4)alcane-diyle, (C_2-C_4)alcène-diyle, (C_2-C_4)alcyne-diyle, hétéro($C_{x1}-C_{y1}$)alcane-diyle, 5 hétérocyclo(C_3-C_6)alcane-diyle, (C_5-C_{14})arène-diyle, hétéro(C_4-C_{10})arène-diyle bi($C_{10}-C_{16}$)arène-oxyde-diyle ou bi($C_{10}-C_{16}$)arène-diyle, $SO_2R_6SO_2$ où R_6 représente un groupe (C_1-C_4)alcane-diyle, (C_2-C_4)alcène-diyle, (C_2-C_4)alcyne-diyle, hétéro(C_1-C_4)alcane-diyle, hétérocyclo(C_3-C_6)alcane-diyle, (C_5-C_{14})arène-diyle, hétéro(C_4-C_{10})arène-diyle, bi($C_{10}-C_{16}$)arène-oxyde-diyle ou bi($C_{10}-C_{16}$)arène-diyle,.

10 Parmi les composés de formule (I), on peut citer en particulier :

- le téréphtalate de dimorphin-3-yle,
- l'isophtalate de dimorphin-3-yle,
- le phtalate de dimorphin-3-yle,
- le fumarate de dimorphin-3-yle,

- 15
- le benzène-1,2-disulfonate de dimorphin-3-yle,
 - le benzène-1,3-disulfonate de dimorphin-3-yle,
 - le thiophène-2,5-dicarboxylate de dimorphin-3-yle,
 - le naphtalène-2,7-dicarboxylate de dimorphin-3-yle,
 - le 4,4'-oxybenzoate de dimorphin-3-yle,

- 20
- le biphényl-4,4'-dicarboxylate de dimorphin-3-yle, et
 - le carbonate de dimorphin-3-yle.

Le composé de formule (I) tel que défini précédemment peut être préparé selon différents procédés notamment par estérification du groupe phénol de la morphine par un acide dicarboxylique et élimination de l'eau par distillation azéotropique.

25 Il peut être aussi préparé selon le procédé décrit ci-dessous.

Selon un mode de réalisation particulier du procédé de la présente invention, celui-ci comprend préalablement à l'étape (i), les étapes consistant à faire réagir un composé de formule R_1Cl_2 dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, avec de la morphine en milieu diphasique comprenant au moins de l'eau, un agent basique fort et un

30 solvant aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis

dans le groupe constitué par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle et un groupe (C₁-C₄)alkyloxy, ledit solvant présentant un point de fusion inférieur ou égal à -20°C.

Dans ce mode de réalisation de préparation de composé de formule (I), la morphine est introduite de préférence en excès par rapport au composé de formule R₁Cl₂, par exemple en un rapport molaire de 2,2 moles de morphine pour 1 mole de composé R₁Cl₂.

L'agent basique fort utilisé peut être de la soude.

Parmi les solvants pouvant être utilisés dans le procédé tels que définis ci-dessus, on peut citer en particulier le chlorobenzène, le toluène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3,5-trifluorobenzène et le mésitylène. Avantageusement, on utilise le chlorobenzène qui assure la meilleure solubilisation des réactifs.

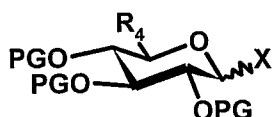
Avantageusement, on prépare d'abord le mélange de morphine et d'eau auquel on ajoute l'agent basique fort en quantité permettant d'obtenir un pH supérieur ou égal à 10. Le mélange est agité jusqu'à obtention d'une solution homogène. A cette solution homogène sont ajoutés le solvant et le composé de formule R₁Cl₂ de préférence lentement et sous forte agitation de façon à permettre le transfert de phase.

La présente invention a également pour objet les composés répondant à la formule (I).

Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse du M6G ou de ses dérivés.

Composé de formule (II)

Dérivé d'acide glucuronique répondant à la formule (II) suivante :



25

(II)

dans laquelle :

PG représente un groupe acétyle, isobutyryle, benzoyle ou pivaloyle,

X représente un groupe trihalogénoacétamdate, et

30 R₄ représente un groupe (C_{x1}-C_{y1})alkylcarboxylate.

Parmi les dérivés d'acide glucuronique de formule (II), on peut citer en particulier ceux présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- PG représente un groupe acétyle,

- X représente un groupe -OCNHCl₃ ou un groupe -OCNPhCF₃, et

- R₄ représente un groupe méthylcarboxylate.

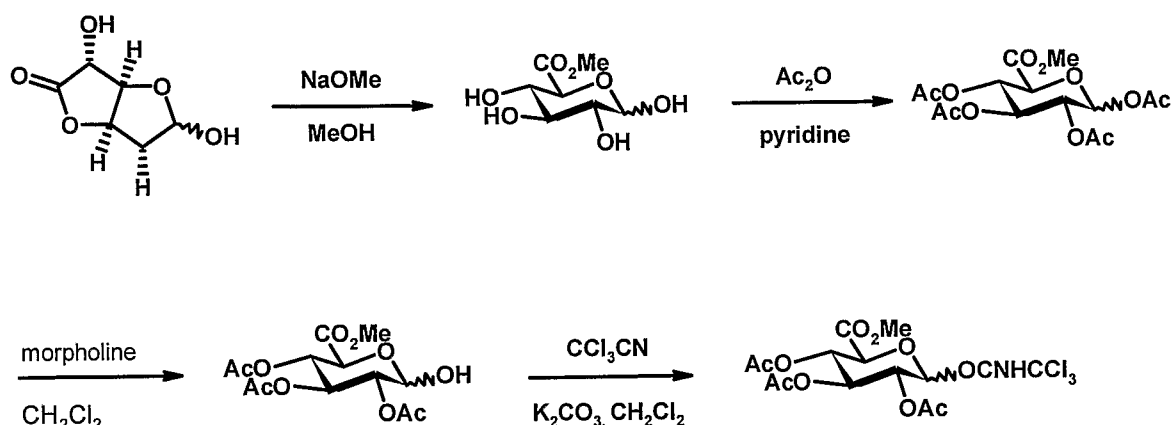
Selon un mode de réalisation particulier du procédé selon l'invention, le dérivé d'acide glucuronique de formule (II) est le trichloroacétimide 2,3,4-tri-O-acétyl- α -D-glucopyranosyluronate de méthyle.

5 Le composé de formule (II) peut être préparé selon différents procédés bien connus de l'homme du métier.

Par exemple le trichloroacétimide 2,3,4-tri-O-acétyl- α -D-glucopyranosyluronate de méthyle peut être synthétisé selon le procédé décrit dans le schéma 1 suivant :

Schéma 1

10



De tels procédés de synthèse sont notamment décrits dans Chem.Pharm. Bull. 53 (6) 684-687 (2005). pour le trichloroacétimide 2,3,4-tri-O-acétyl- α -D-glucopyranosyluronate
 15 dans J.Chem. Soc. Perkin trans. 1 1995, pour le dérivé tri-O pivaloyl et dans Liebigs Ann. Chem. 1983, 570-574 pour le dérivé tri-O-benzoate.

Paramètres de l'étape (i)

Comme indiqué précédemment, dans le procédé de l'invention, à l'étape (i) on fait
 20 réagir un composé de formule (I) avec un dérivé d'acide glucuronique de formule (II) en présence d'un solvant aromatique et de trifluorométhanesulfonyle de triméthylsilane.

Parmi les solvants aromatiques tels que définis précédemment pouvant être utilisés, on peut citer en particulier le chlorobenzène, le toluène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3,5-trifluorobenzène et le mésitylène. Le chlorobenzène est en particulier
 25 avantageusement utilisé à la fois à l'étape (i) et lors de la préparation du composé de formule (I) comme indiqué précédemment.

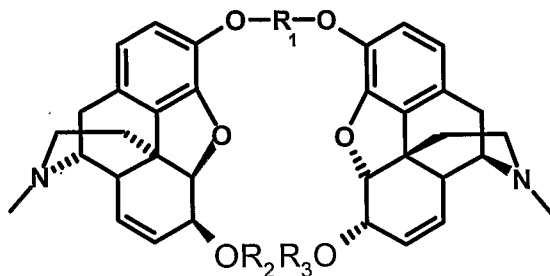
Selon un mode de réalisation particulier, le rapport molaire dudit dérivé de formule (II) audit composé de formule (I) est compris entre 2 et 5 et est en particulier de 4.

La réaction est effectuée en présence d'un acide faible de Lewis, le trifluorométhanesulfonyle de triméthylsilane (TMSOTf).

Le rapport molaire du TMSOTf au composé de formule (I) est compris entre 2,2 et 20 et est en particulier de 3,1.

5 Selon un mode de réalisation particulier, le TMSOTf est introduit en deux temps : une première partie est introduite dans la solution du produit de formule (I) dans le solvant aromatique préalablement à l'addition du dérivé d'acide glucuronique, afin de salifier les deux azotes du composé de formule (I), puis la partie restante est introduite après l'addition du dérivé d'acide glucuronique afin d'assurer la O-glycosylation.

10 La mise en oeuvre de l'étape (i) conduit à la formation de composé répondant à la formule (III) suivante :

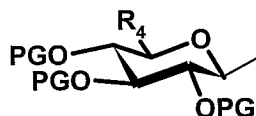


(III)

dans laquelle :

15 R_1 est tel que défini précédemment,

R_2 et R_3 représentent indépendamment un groupe PG tel que défini précédemment ou un groupe répondant à la formule (IV) suivante :



(IV)

20 dans laquelle :

R_4 et PG sont tels que définis précédemment,

sous réserve que l'un au moins de R_2 et R_3 représente un groupe de formule (IV).

La présente invention a également pour objet les composés répondant à la formule (III). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse du M6G ou de

25 ses dérivés.

De préférence, R_2 et R_3 représentent tous deux un groupe de formule (IV).

Parmi les composés de formule (III) objets de l'invention, un premier groupe de composés présentent une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- R_1 représente un groupement téréphtaloyle,

- au moins l'un de R_2 et R_3 représente un groupe de formule (IV) dans lequel R_4 est un groupe 2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-glucopyranosyluronate de méthyle et PG est un groupe acétyle.

Parmi ces composés, on peut citer en particulier :

- 5 - le téréphtalate de 6-O-acétylmorphin-3-yle et de 6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-glucopyranosyluronate de méthyle)morphin-3-yle, et
- le téréphtalate de di 6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-glucopyranosyluronate de méthyle)morphin-3-yle.

10 **Paramètres de l'étape (ii)**

Comme indiqué précédemment, on fait réagir le produit obtenu à l'étape (i), à savoir le composé de formule (III), avec un agent basique fort.

Selon un mode de réalisation particulier, préalablement à l'addition de l'agent basique fort, le solvant aromatique est éliminé, selon des méthodes connues de l'homme
15 du métier par exemple par extraction de la phase organique éventuellement complétée par évaporation sous pression réduite.

Généralement le composé de formule (III) est ensuite dissout dans un mélange hydro-alcoolique par exemple dans un mélange méthanol/eau, dans un rapport allant de 20/80 à 80/20, sous agitation, jusqu'à obtention d'un mélange homogène.

20 Ce mélange est généralement refroidi à une température inférieure ou égale à 5°C.

L'agent basique fort est ensuite introduit dans le mélange généralement en quantité permettant d'obtenir un pH supérieur ou égal à 10 et en particulier supérieur ou égal à 12,5, de préférence en maintenant la température à 5°C au plus.

25 Selon un mode de réalisation particulier, l'agent basique fort est de la soude.

Le mélange obtenu peut être ensuite chauffé par exemple à 20°C pendant un temps suffisant pour achever la réaction par exemple pendant une heure.

Lorsque l'on souhaite disposer du M6G ou de l'un de ses dérivés sous forme de base, le mélange, préalablement refroidi par exemple à une température inférieure ou
30 égale à 5°C, est acidifié de sorte à ce qu'il présente un pH inférieur au pK_a du produit à synthétiser, par exemple à un pH de 5,6. Cette acidification peut être en particulier effectuée par addition d'acide chlorhydrique.

Le mélange obtenu peut être ensuite chauffé par exemple à 20°C pendant un temps suffisant pour achever la réaction par exemple pendant 30 minutes.

35

Paramètres de l'étape (iii)

Le produit obtenu à l'issue de l'étape (ii) peut être récupéré tel quel, c'est-à-dire sous forme brute, par exemple par filtration puis concentration sous vide du filtrat.

Avantageusement, il peut être récupéré sous forme purifiée, ce qui peut être réalisé selon toute méthode de purification connue de l'homme du métier en particulier par dessalage, le cas échéant suivi par une ou plusieurs étapes d'adsorption et de désorption sur résines échangeuses d'ions puis éventuellement par un ou plusieurs cycles de dissolution/évaporation/cristallisation.

Afin de réduire la teneur en sel en vue notamment d'éliminer l'acétate de sodium et le téréphtalate de sodium résiduels, on peut par exemple remettre le filtrat en suspension dans de l'alcool en particulier dans du méthanol dans des conditions permettant la dissolution du M6G ou de ses dérivés par exemple à 50°C pendant 3 heures, puis filtrer le mélange obtenu pour éliminer les particules solides et sécher le résidu obtenu par exemple par évaporation sous pression réduite.

La purification peut être poursuivie à l'aide de résines échangeuses d'ions. Selon un mode de réalisation particulier, le résidu obtenu précédemment est remis en suspension dans de l'eau déminéralisée, puis la suspension est acidifiée à un pH compris entre 2 et 4 et en particulier supérieur ou égal à 3, par exemple par addition d'acide sulfurique, filtrée et le filtrat est mis en contact avec une résine cationique dans des conditions permettant l'adsorption du M6G ou de son dérivé par exemple sous agitation à 20°C pendant 30 minutes, puis est filtrée. On répète ces opérations jusqu'à ce que le filtrat soit épuisé en M6G ou en son dérivé. Les résines sont ensuite désorbées avec une solution basique par exemple à l'aide d'ammoniaque. La solution basique obtenue est acidifiée à un pH compris entre 5 et 7 et en particulier de 6 puis séchée par exemple par évaporation sous pression réduite.

Enfin, ce résidu est remis en suspension dans un mélange hydro-alcoolique par exemple dans un mélange méthanol/eau, dans un rapport allant de 20/80 à 80/20, chauffé dans des conditions permettant sa dissolution totale par exemple à reflux pendant 30 minutes puis le mélange homogène est refroidi lentement par exemple jusqu'à 0°C en 2 heures, les premiers cristaux apparaissant à 35°C.

Les cristaux sont isolés par exemple sur verre fritté, lavés par exemple à l'aide de méthanol, et finalement séchés par exemple par chauffage et évaporation sous vide.

L'invention est illustrée de manière non limitative par les exemples ci-dessous.

EXEMPLES

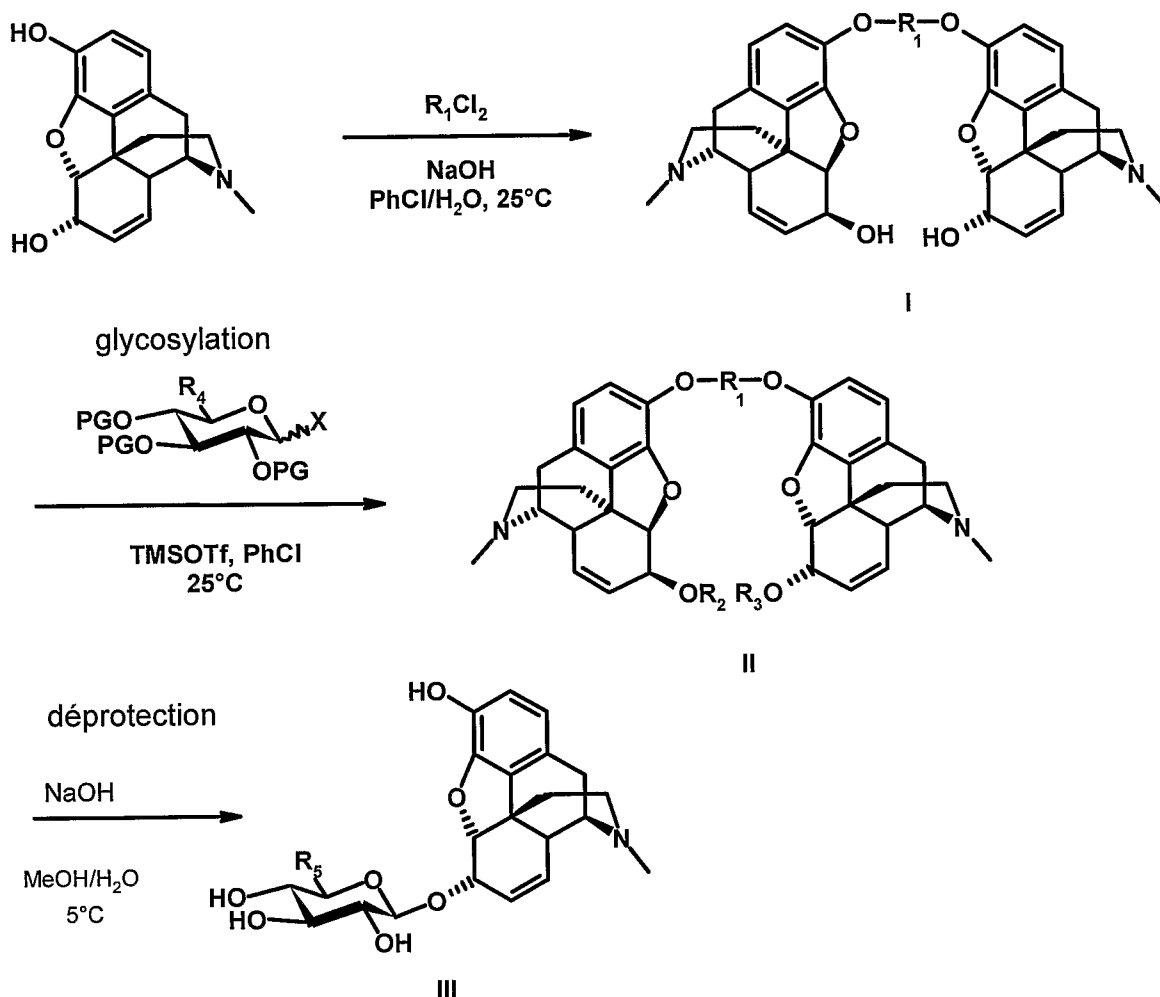
35 Synthèse

Le schéma 2 décrit la synthèse des composés des composés intermédiaires de

formule (I) et (III) ainsi que du M6G et de ses dérivés.

Dans le schéma 2, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

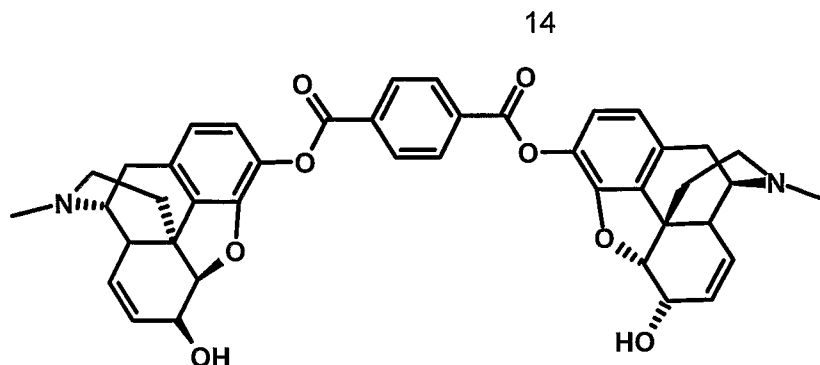
Schéma 2



Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention.

Préparation de composés de formule (I)

Exemple 1- Téréphtalate de dimorphin-3-yle



A température ambiante, à une solution de morphine monohydrate (40,0 g, 0,132 mol) dans de la soude 0,66N (300 mL, 0,198 mol) et du chlorobenzène (300 mL) est
5 ajouté du chlorure de téréphtaloyle (12,0 g, 0,0594 mol) par petites portions en 2,5 h. Le milieu réactionnel est agité 15 min après la fin de l'ajout.

Le précipité formé est filtré et réempâté dans un mélange chlorobenzène/soude 0,66N (300 mL/300 mL) puis lavé avec de l'eau (3 x 250 mL) pour obtenir le téréphtalate de dimorphin-3-yle sous forme de cristaux blancs (38,2 g, 92%).

10

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 4H, *CH-téréphtalate*), 6,87 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-1), 6,67 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-2), 5,83 (m, 2H, H-8), 5,32 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, *J* 6,0 Hz, H-5), 4,20 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,10 (m, 2H, H-10a), 2,74 (m, 2H, H-14), 2,67-2,61 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH₃), 2,42-2,31 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,13-2,05
15 (m, 2H, H-15a), 1,96-1,92 (m, 2H, H-15b).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163,3 (C=O), 148,8 (C-*ipso*), 134,3 (C-8), 130,5 (CH-*téréphtalate*), 129,7, 128,6 (C-*ipso*), 127,8 (C-7), 126,4 (C-*ipso*), 121,1 (C-1), 120,0 (C-2), 92,5 (C-5), 65,9 (C-6), 58,9 (C-9), 46,4 (C-16), 43,1 (NCH₃), 42,7 (C-13), 40,5 (C-14) 35,3
20 (C-15), 20,9 (C-10).

Masse Haute Résolution (ES)

- Calculée pour C₄₂H₄₂N₂O₈ [M+H₂]²⁺ : m/z = 351,1471

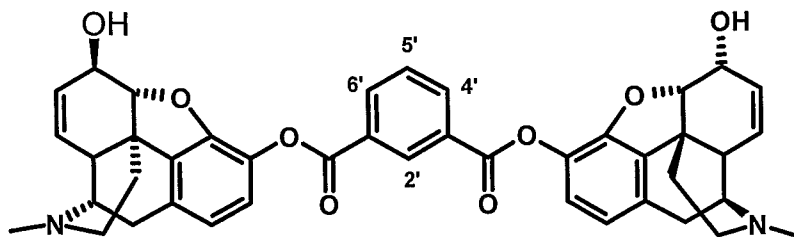
- Trouvée : m/z = 351,1467

25

De la même façon, on a préparé les composés des exemples 2 à 11 suivants.

Exemple 2- Isophtalate de dimorphin-3-yle

15

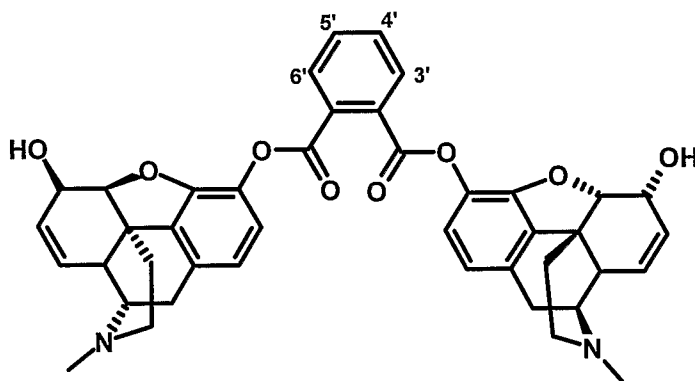


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,00 (t, 1H, J 1,5 Hz, H-2'), 8,44 (dd, J 1,5 Hz, J 8,0 Hz, H-4', H-6'), 7,66 (t, 1H, J 8,0 Hz, H-5'), 6,87 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,67 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,83 (m, 2H, H-8), 5,32 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,0 Hz, H-5), 4,20 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,09 (m, 2H, H-10a), 2,72 (m, 2H, H-14), 2,66-2,60 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH_3), 2,43-2,30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,15-2,04 (m, 2H, H-15a), 1,95-1,91 (m, 2H, H-15b).

Masse (ionisation chimique) : $[\text{M}+\text{H}]^+=701,6$

10

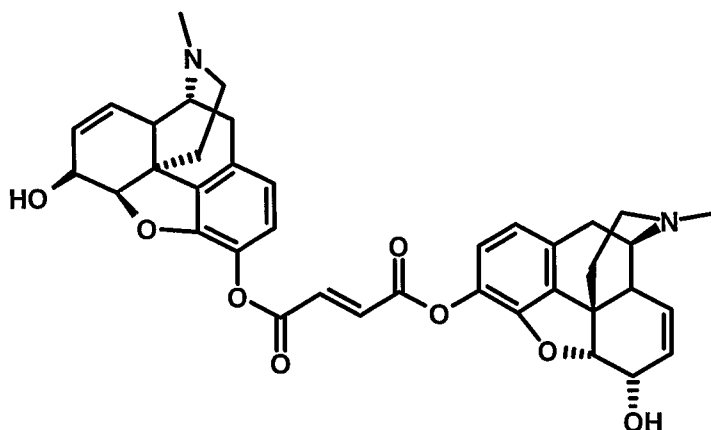
Exemple 3- Phtalate de dimorphin-3-yle



15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (dd, 2H, J 3,5 Hz, J 6,0 Hz, H-3', H-6'), 7,67 (dd, J 3,5 Hz, J 6,0 Hz, H-4', H-5'), 6,87 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,59 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,74 (m, 2H, H-8), 5,29 (m, 2H, H-7), 4,81 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,15 (m, 2H, H-6), 3,37 (m, 2H, H-9), 3,06 (m, 2H, H-10a), 2,70 (m, 2H, H-14), 2,61-2,56 (m, 2H, H-16a), 2,44 (s, 6H, NCH_3), 2,42-2,27 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,08-2,05 (m, 2H, H-15a), 1,80 (m, 2H, H-15b).

Masse (ionisation chimique) : $[\text{M}+\text{H}]^+=701,6$

Exemple 4- Fumarate de dimorphin-3-yle

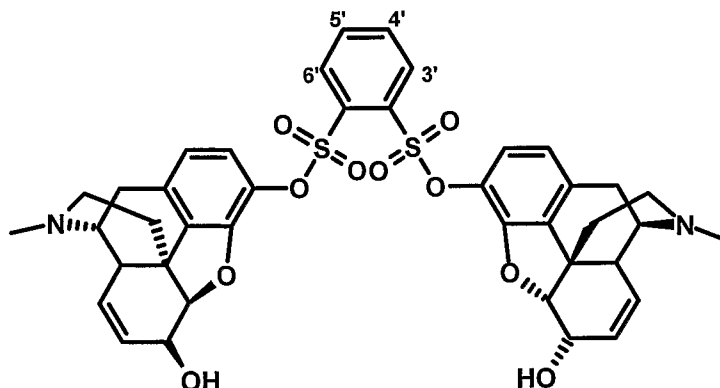


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7,23 (s, 2H, CHCOO), 6,81 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,64 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,78 (m, 2H, H-8), 5,30 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,0 Hz, H-5), 4,19 (m, 2H, H-6), 3,42 (m, 2H, H-9), 3,08 (m, 2H, H-10a), 2,74 (m, 2H, H-14), 2,69-2,63 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH_3), 2,42-2,30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,16-2,06 (m, 2H, H-15a), 1,92 (m, 2H, H-15b).

Masse (ionisation chimique) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 651,6$

Exemple 5- Benzène-1,2-disulfonate de dimorphin-3-yle

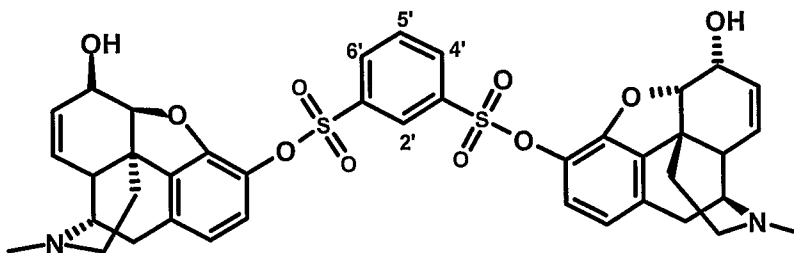
10



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (dd, 2H, J 3,5 Hz, J 6,0 Hz, H-3', H-6'), 7,77 (dd, J 3,5 Hz, J 6,0 Hz, H-4', H-5'), 6,79 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-1), 6,51 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2), 5,69 (m, 2H, H-8), 5,22 (m, 2H, H-7), 4,81 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,15 (m, 2H, H-6), 3,35 (m, 2H, H-9), 3,02 (m, 2H, H-10a), 2,65 (m, 2H, H-14), 2,60-2,54 (m, 2H, H-16a), 2,41 (s, 6H, NCH_3), 2,40-2,22 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,05-2,00 (m, 2H, H-15a), 1,77-1,72 (m, 2H, H-15b).

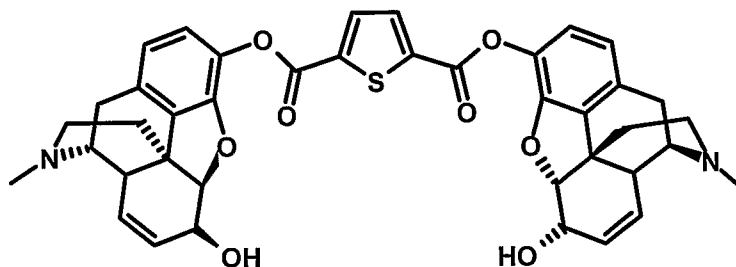
Masse (ionisation chimique) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 773,6$

20

Exemple 6- Benzène-1,3-disulfonate de dimorphin-3-yle

5 **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7,78 (t, 1H, *J* 8,5 Hz, H-5'), 6,51 (m, 4H, H-1, H-2), 5,66 (m, 2H, H-8), 5,27 (m, 2H, H-7), 4,85 (d, 2H, *J* 6,5 Hz, H-5), 4,15 (m, 2H, H-6), 3,34 (m, 2H, H-9), 3,03 (m, 2H, H-10a), 2,65 (m, 2H, H-14), 2,61-2,55 (m, 2H, H-16a), 2,42 (s, 6H, NCH₃), 2,35-2,24 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,09-1,99 (m, 2H, H-15a), 1,79-1,75 (m, 2H, H-15b).

10 Masse (ionisation chimique) : [M+H]⁺=773,6

Exemple 7- Thiophène-2,5-dicarboxylate de dimorphin-3-yle

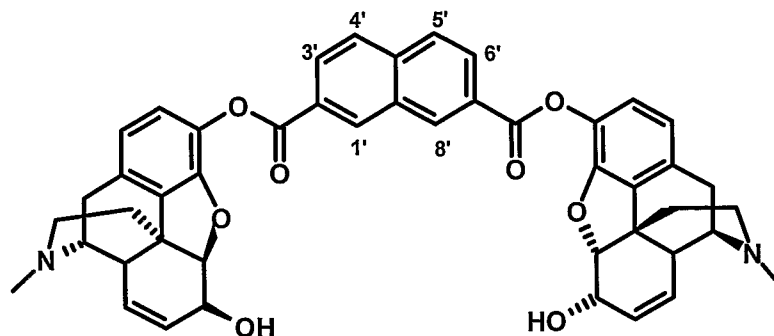
15

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 2H, *CH*-thiophène), 6,86 (d, 1H, *J* 8,0 Hz, H-1), 6,66 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-2), 5,79 (m, 2H, H-8), 5,30 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, *J* 6,5 Hz, H-5), 4,18 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,09 (m, 2H, H-10a), 2,75 (m, 2H, H-14), 2,68-2,62 (m, 2H, H-16a), 2,41 (s, 6H, NCH₃), 2,40-2,30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,14-2,05 (m, 2H, H-15a), 1,95-1,90 (m, 2H, H-15b).

Masse (ionisation chimique) : [M+H]⁺= 708,6

Exemple 8- Naphtalène-2,7-dicarboxylate de dimorphin-3-yle

18

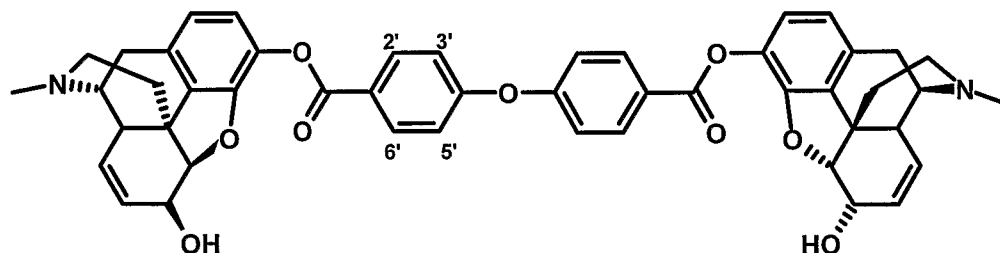


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (s, 2H, H-1', H-8'), 8,27 (dd, J 1,5 Hz, J 8,5 Hz, 2H, H-3', H-6'), 8,08 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-4', H-5'), 6,92 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-1), 6,69 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,84 (m, 2H, H-8), 5,34 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,20 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,11 (m, 2H, H-10a), 2,74 (m, 2H, H-14), 2,68-2,61 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH_3), 2,44-2,32 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,14-2,05 (m, 2H, H-15a), 1,96-1,90 (m, 2H, H-15b).

Masse (ionisation chimique) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 751,6$

10

Exemple 9 - 4,4'-oxybenzoate de dimorphin-3-yle



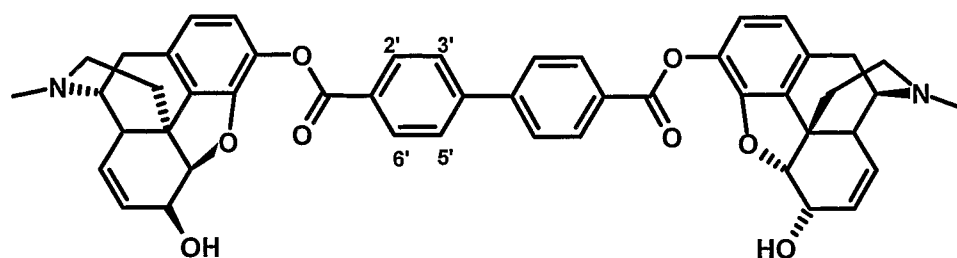
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, 4H, J 8,5 Hz, H-2', H-6'), 7,14 (d, 4H, J 8,5 Hz, H-3', H-5'), 6,87 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-1), 6,67 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2), 5,82 (m, 2H, H-8), 5,31 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,20 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,10 (m, 2H, H-10a), 2,73 (m, 2H, H-14), 2,66-2,61 (m, 2H, H-16a), 2,42 (s, 6H, NCH_3), 2,40-2,30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,18-2,10 (m, 2H, H-15a), 1,95-1,90 (m, 2H, H-15b).

Masse (ionisation chimique) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 793,5$

20

Exemple 10- Biphényl-4,4'-dicarboxylate de dimorphin-3-yle

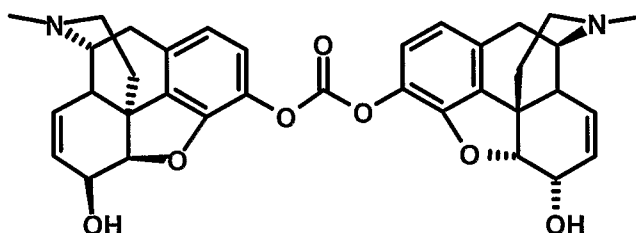
19



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, 4H, J 8,0 Hz, H-2', H-6'), 7,79 (d, 4H, J 8,0 Hz, H-3', H-5'), 6,90 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,68 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,84 (m, 2H, H-8), 5,32 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,22 (m, 2H, H-6), 3,41 (m, 2H, H-9), 3,11 (m, 2H, H-10a), 2,74 (m, 2H, H-14), 2,68-2,63 (m, 2H, H-16a), 2,43 (s, 6H, NCH_3), 2,42-2,32 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,17-2,11 (m, 2H, H-15a), 1,95-1,90 (m, 2H, H-15b).

Masse (ionisation chimique) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 777,5$

10 Exemple 11- Carbonate de dimorphin-3-yle



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,88 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,59 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,70 (m, 2H, H-8), 5,23 (m, 2H, H-7), 4,97 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,15 (m, 2H, H-6), 3,36 (m, 2H, H-9), 3,11 (m, 2H, H-10a), 2,69 (m, 2H, H-14), 2,68-2,60 (m, 2H, H-16a), 2,43 (s, 6H, NCH_3), 2,40-2,27 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,10-2,04 (m, 2H, H-15a), 1,94-1,90 (m, 2H, H-15b).

Masse (ionisation chimique) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 597,5$

20

Glycosylation

A température ambiante, à une solution de téréphtalate de dimorphin-3-yle (50 mg, 0,071 mmol) dans du chlorobenzène (4 mL) est ajouté du TMSOTf (27 μL , 0,15 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 min puis sont ajoutés du trichloroacétimide de 2,3,4-tri-*O*-acétyl- α -D-glucopyranosyluronate de méthyle (171 mg, 0,36 mmol) puis du TMSOTf (13 μL , 0,071 mmol).

Le milieu réactionnel est agité 0,5 h à température ambiante.

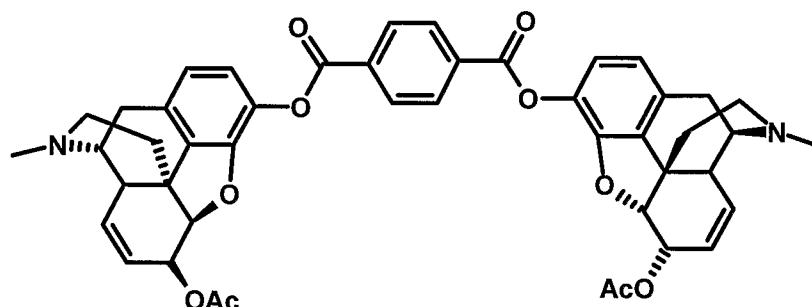
Du NaHCO₃ (100 mg) est ajouté puis du CH₂Cl₂ (5 mL) et de l'eau (5 mL). La phase organique est séparée et séchée sur Na₂SO₄.

Le solvant est éliminé sous pression réduite. Un mélange de trois produits : téréphtalate de di 6-O-acétylmorphin-3-yle, téréphtalate de 6-O-acétylmorphin-3-yle et de 6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyluronate de méthyle)morphin-3-yle et téréphtalate de di 6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyluronate de méthyle)morphin-3-yle en proportions 7:30:63 est obtenu.

Une purification par chromatographie préparative en phase inverse (gradient (H₂O+0,1%TFA)-CH₃CN de 95:5 à 20:80) permet d'isoler les trois espèces.

10

Exemple 12- Téréphtalate de di 6-O-acétylmorphin-3-yle



15 **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 4H, *CH-téréphtalate*), 6,91 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-1), 6,66 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-2), 5,67 (m, 2H, H-8), 5,46 (m, 2H, H-7), 5,15 (m, 4H, H-5, H-6), 3,43 (m, 2H, H-9), 3,10 (m, 2H, H-10a), 2,81 (m, 2H, H-14), 2,67 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH₃), 2,43-2,34 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,14-1,91 (m, 10H, CH₃CO, H-15).

20 **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 170,4, 163,2 (C=O), 149,5, 133,6, 132,5, 131,8, 131,6 (*C-ipso*), 130,3 (*CH-téréphtalate*), 129,2 (C-7), 128,7 (C-8), 121,9 (C-1), 119,5 (C-2), 88,7 (C-5), 68,0 (C-6), 58,9 (C-9), 46,5 (C-16), 42,8 (NCH₃), 42,7 (C-13), 40,3 (C-14), 35,0 (C-15), 20,8 (C-10), 20,6 (CH₃CO).

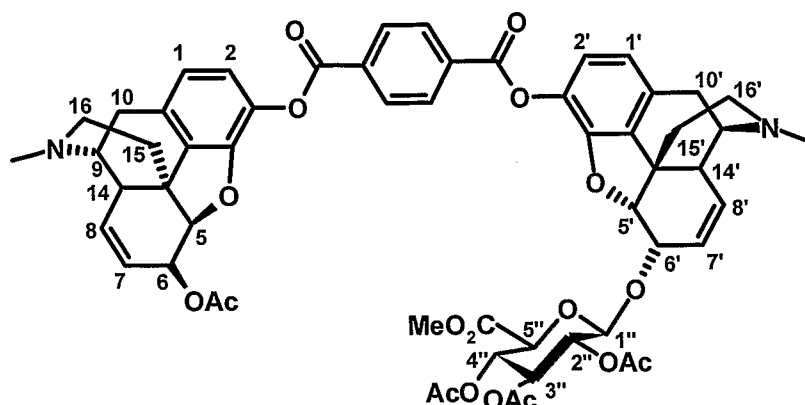
25 **Masse Haute Résolution (ES)**

- Calculée pour C₄₆H₄₆N₂O₁₀ [M+H₂]²⁺ : m/z = 393,1576

- Trouvée : m/z = 393,1560

Exemple 13- Téréphtalate de 6-O-acétylmorphin-3-yle et de 6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-β-

30 D-glucopyranosyluronate de méthyle)morphin-3-yle



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (m, 4H, *CH-téréphtalate*), 6,89 (m, 2H, H-1, H-1'), 6,65 (m, 2H, H-2, H-2'), 5,77 (m, 1H, H-8'), 5,68 (m, 1H, H-8), 5,46 (m, 1H, H-7), 5,33 (m, 1H, H-7'), 5,19 (m, 2H, H-3'', H-4''), 5,15 (m, 1H, H-6), 4,96 (m, 3H, H-2'', H-5, H-5'), 4,86 (d, 1H, J 7.5 Hz, H-1''), 4,31 (m, 1H, H-6'), 4,05 (m, 1H, H-5''), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,48 (m, 2H, H-9, H-9'), 3,11 (m, 2H, H-10a, H-10a'), 2,85-2,65 (m, 4H, H-14, H-14', H-16a, H-16a'), 2,52-2,37 (m, 10H, NCH_3 , H-10b, H-10b', H-16b, H-16b'), 2,15-1,85 (m, 13H, H-15, H-15', CH_3CO), 1,73 (s, 3H, CH_3CO).

10

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,4, 170,1, 169,4, 169,0, 167,3, 163,6, 163,3 (C=O), 150,4, 149,5 133,7, 133,6 (*C-ipso*), 132,0, 131,6, 130,8, 130,6, 130,3 129,0, 128,9 (*CH-téréphtalate*, C-8, C-8', C-7, C-7', *C-ipso*), 122,2, 122,0 (C-1, C-1'), 119,6, 119,3 (C-2, C-2'), 99,3 (C-1''), 89,8, 88,7 (C-5, C-5'), 73,7 (C-6'), 72,7 (C-5''), 71,8 (C-3'' ou C-4''), 71,0 (C-2''), 69,4 (C-3'' ou C-4''), 67,9 (C-6), 59,0, 58,8 (C-9, C-9'), 46,6, 46,3 (C-16, C-16'), 42,8 (NCH_3), 40,6, 40,2 (C-14, C-14') 35,2, 34,9 (C-15, C-15'), 21,2, 21,0, 20,7, 20,6, 20,5, 20,4 (C-10, C-10' CH_3CO).

20

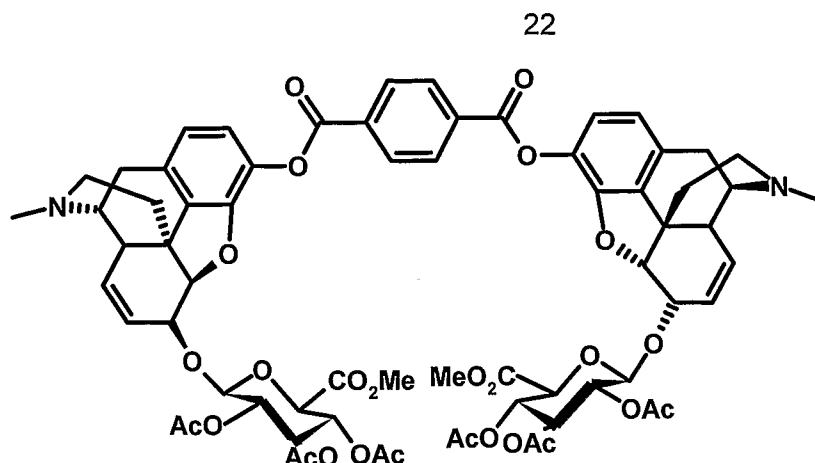
Masse Haute Résolution (ES)

- Calculée pour $\text{C}_{57}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{18}$ $[\text{M}+\text{H}_2]^{2+}$: $m/z = 530,1921$

- Trouvée : $m/z = 530,1918$

Exemple 14- Téréphtalate de di 6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl- β -D-glucopyranosylurionate de méthyle)morphin-3-yle

25



5 **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 4H, *CH*-téréphtalate), 6,90 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-1), 6,63 (d, 2H, *J* 8,0 Hz, H-2), 5,77 (m, 2H, H-8), 5,34 (m, 2H, H-7), 5,23 (m, 4H, H-3', H-4'), 5,02-4,94 (m, 4H, H-2', H-5), 4,86 (d, 2H, *J* 7,5 Hz, H-1'), 4,32 (m, 2H, H-6), 4,06 (d, 2H, *J* 9,5 Hz, H-5'), 3,72 (s, 6H, OCH₃), 3,48 (m, 2H, H-9), 3,11 (m, 2H, H-10a), 2,75-2,60 (m, 4H, H-14, H-16a), 2,51-2,25 (m, 10H, NCH₃, H-10b, H-16b), 2,16-1,90 (m, 16H, H-15, CH₃CO), 1,75 (s, 6H, CH₃CO).

10

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,0, 169,4, 169,3, 167,4, 163,9 (C=O), 150,4, 133,7, 132,5, 131,7, 131,4 (*C-ipso*), 130,6 (*CH*-téréphtalate, C-8), 128,9 (C-7), 122,0 (C-1), 119,3 (C-2), 99,2 (C-1'), 88,7 (C-5), 73,6 (C-6), 72,9 (C-5'), 71,7 (C-3' ou C-4'), 70,9 (C-2'), 69,4 (C-3' ou C-4'), 58,8 (C-9), 52,9 (OCH₃), 46,2 (C-16), 43,1 (NCH₃), 41,1 (C-14), 35,7 (C-15), 21,0 (C-10), 20,6, 20,5, 20,4 (CH₃CO).

Masse Haute Résolution (ES)

- Calculée pour C₆₈H₇₄N₂O₂₆ [M+H₂]²⁺ : m/z = 667,2265
- Trouvée : m/z = 667,2253

20

Saponification des intermédiaires issus du couplage O –glycosidique

Après traitement et extraction de la phase organique (chlorobenzène) issue du couplage, le chlorobenzène est évaporé sous pression réduite (15 mbar) pour obtenir une huile brunâtre (m= 47, 4 g). A cette huile est ajoutée un mélange de méthanol (140 ml) et d'eau déminéralisée (35ml) à 30°C, sous agitation jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Le mélange est ensuite refroidi à -5°C.

A ce mélange, 62,5 ml d'une solution de soude concentrée (30% m/m) sont

ajoutés en ne dépassant pas une température de 5°C dans le réacteur. Ce mélange (pH= 12,72) est ensuite chauffé à 20°C pendant 1 h sous azote, puis refroidi à -3°C.

Au mélange ainsi obtenu, 37 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (HCl 37%) sont ajoutés (pH = 5,6). Le mélange est chauffé à 20°C et maintenu à cette température pendant 30 mn (pH stable à 5,6). Le mélange est ensuite filtré et le filtrat obtenu est concentré sous vide (15 mbar) pour obtenir un extrait sec de 67,0 g.

Purification du résidu issu de la saponification et acidification

Ce résidu est mis en suspension dans 500 ml de méthanol à 50°C pendant 3 h (dessalage) pour obtenir après filtration et évaporation sous pression réduite (15 mbar) un résidu de 30,8g comprenant un mélange de morphine analysée en H.P.L.C. (de l'ordre de 30%) et de M6G (de l'ordre de 70%) .

Le résidu obtenu précédemment est mis en suspension dans 100 ml d'eau déminéralisée et la suspension obtenue est acidifiée à pH égal à 3,58 avec H₂SO₄ 98 % (2 ml) puis filtrée.

Au filtrat, est ajoutée 6g de la résine commercialisée sous la dénomination « IRP 69 » par la société Rohm et Hass (dans un rapport pondéral de 3 par rapport au poids de M6G contenu selon l'estimation obtenue par HPLC). Le mélange hétérogène ainsi obtenu est maintenu sous agitation à 20 °C pendant 30 mn puis filtré.

L'opération est réitérée jusqu'à épuisement du M6G contenu.

Les résines obtenues sont désorbées avec de l'ammoniaque dilué (3% NH₄OH) et la solution basique obtenue (pH = 10,9) est neutralisée à un pH de l'ordre de 5 à 6 avec du HCl dilué.

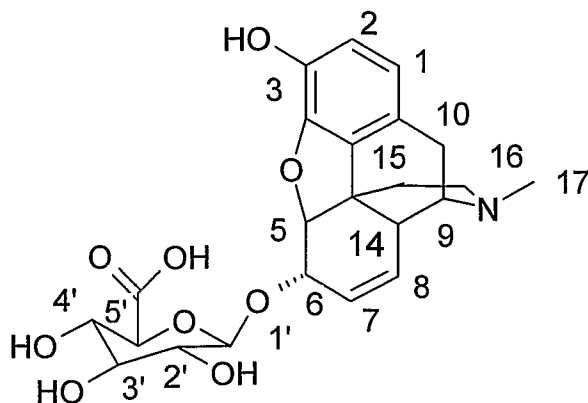
La solution aqueuse acide obtenue est évaporée sous pression réduite (15mbar) pour obtenir un résidu sec de 5,6 g.

Il est identifié en H.P.L.C (teneur en M6G de l'ordre de 80%).

Recristallisation du M6G

Le résidu sec précédent (5,55 g) est mis en suspension dans un mélange d'eau (166,5 ml) et de méthanol (277,5 ml). Le mélange est chauffé à reflux (90°C) pendant 30 mn puis refroidi jusqu'à 0°C en 2 hr. Les premiers cristaux se forment à 35°C.

Les cristaux sont isolés sur verre fritté puis lavés avec 5 ml de méthanol. Après séchage à 80°C sous 15 mbar, 2,6 g de M6G pur (pureté organique >99%) sont isolés.



HPLC (Teneur en M6G) = 98,6%

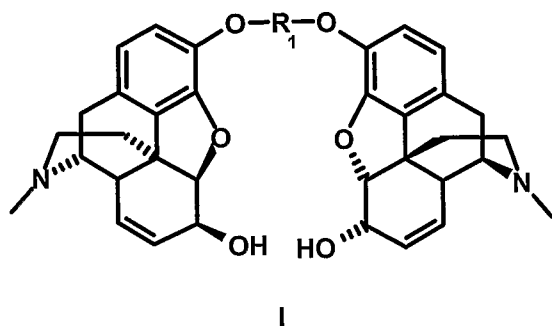
5 Masse (ionisation chimique) = $[M+H]^+ = 462,2$

RMN 13C (75 MHz, CDCl₃) (D₂O/ Echange NaOD) δ (ppm +/- 0,01 ppm) : 129,71, 127,42 (C1, C2) ; 155,73, 149,25 (C3, C4) ; 98,19 (C5) ; 111,12 (C1') ; 85,82, 85,17, 82,94, 82,77, 81,40 (C6, C2', C3', C4', C5') ; 68,66 (C9) ; 55,76 (C16) ; 52,07 (C13) ; 10 50,79 (C17) ; 48,34 (C14) ; 42,80 (C15) ; 30,70 (C10) ; 185,30 (CO₂H)

REVENDICATIONS

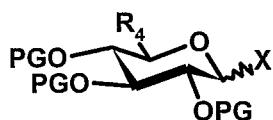
1. Procédé de préparation de morphine-6-glucuronide ou l'un de ses dérivés comprenant les étapes consistant :

5 (i) à faire réagir un composé répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

10 R_1 représente un groupement carbonyle, COR_5CO où R_5 représente un groupe (C_1-C_4) alcane-diyle, (C_2-C_4) alcène-diyle, (C_2-C_4) alcyne-diyle, hétéro (C_1-C_4) alcane-diyle, hétérocyclo (C_3-C_6) alcane-diyle, (C_5-C_{14}) arène-diyle, bi $(C_{10}-C_{16})$ arène-oxyde-diyle, bi $(C_{10}-C_{16})$ arène-diyle, ou hétéro (C_4-C_{10}) arène-diyle, $SO_2R_6SO_2$ où R_6 représente un groupe (C_1-C_4) alcane-diyle, (C_2-C_4) alcène-diyle, (C_2-C_4) alcyne-diyle, hétéro (C_1-C_4) alcane-diyle, hétérocyclo (C_3-C_6) alcane-diyle, (C_5-C_{14}) arène-diyle, hétéro (C_4-C_{10}) arène-diyle, bi $(C_{10}-C_{16})$ arène-oxyde-diyle ou bi $(C_{10}-C_{16})$ arène-diyle, avec un dérivé d'acide glucuronique répondant à la formule (II) suivante :



(II)

20 dans laquelle :

PG représente un groupe acétyle, isobutyryle, benzoyle ou pivaloyle,

X représente un groupe trihalogénoacétamdate, et

R_4 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarboxylate,

en présence :

25 - d'un solvant aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle et un groupe (C_1-C_4) alkyloxy, ledit solvant présentant un point de fusion inférieur ou égal à $-20^\circ C$, et

- de trifluorométhanesulfonyle de triméthylsilane
- (ii) à faire réagir le produit obtenu à l'étape (i) avec un agent basique fort, puis
- (iii) à récupérer le produit obtenu à l'étape (ii).

5 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel préalablement à l'étape (i), on fait réagir un composé de formule R_1Cl_2 dans laquelle R_1 est tel que défini en revendication 1, avec de la morphine en milieu diphasique comprenant au moins de l'eau, un agent basique fort et un solvant aromatique non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle et un
10 groupe (C₁-C₄)alkyloxy, ledit solvant présentant un point de fusion inférieur ou égal à -20°C.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit composé de formule (I) est choisi dans le groupe constitué par :

- 15 - le téréphtalate de dimorphin-3-yle,
- l'isophtalate de dimorphin-3-yle,
- le phtalate de dimorphin-3-yle,
- le fumarate de dimorphin-3-yle,
- le benzène-1,2-disulfonate de dimorphin-3-yle,
- 20 - le benzène-1,3-disulfonate de dimorphin-3-yle,
- le thiophène-2,5-dicarboxylate de dimorphin-3-yle,
- le naphtalène-2,7-dicarboxylate de dimorphin-3-yle,
- le 4,4'-oxybenzoate de dimorphin-3-yle,
- le biphényle-4,4'-dicarboxylate de dimorphin-3-yle, et
- 25 - le carbonate de dimorphin-3-yle.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que ledit composé de formule (II) présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes:

- PG représente un groupe acétyle,
- 30 - X représente un groupe -OCNHCl₃ ou un groupe -OCNPhCF₃, et
- R₄ représente un groupe méthylcarboxylate.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit composé de formule (II) est trichloroacétimide 2,3,4-tri-O-acétyl- α -D-
35 glucopyranosyluronate de méthyle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit solvant aromatique est choisi parmi le chlorobenzène, le toluène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3,5-trifluorobenzène et le mésitylène.

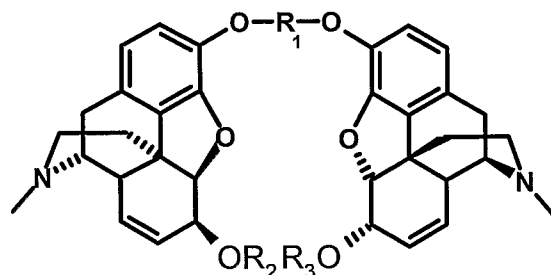
5 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que ledit agent basique fort est la soude.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le rapport molaire dudit dérivé d'acide glucuronique de formule (II) audit composé de
10 formule (I) est compris entre 2 et 5.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le rapport molaire du trifluorométhanesulfonyle de triméthylsilane audit composé de formule (I) est compris entre 2,2 et 20.

15

10. Composé de formule



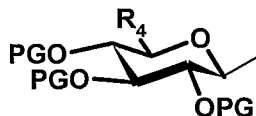
(III)

dans laquelle :

20

R_1 est tel que défini en revendication 1,

R_2 et R_3 représentent indépendamment un groupe PG tel que défini en revendication 1 ou un groupe de formule (IV) suivante :



(IV)

25

dans laquelle :

R_4 et PG sont tels que définis en revendication 1,

sous réserve que l'un au moins de R_2 et R_3 représente un groupe de formule (IV).

11. Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il présente une ou plusieurs

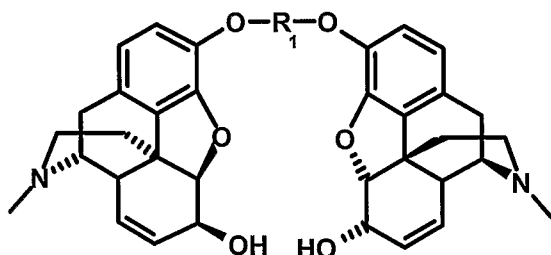
des caractéristiques suivantes :

- R₁ représente un groupement téréphtaloyle,
- au moins l'un de R₂ et R₃ représente un groupe de formule (IV) dans lequel R₄ est un groupe 2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyluronate de méthyle et PG est un groupe acétyle.

12. Composé selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par :

- le téréphtalate de 6-O-acétylmorphin-3-yle et de 6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyluronate de méthyle)morphin-3-yle, et
- le téréphtalate de di 6-O-(2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranosyluronate de méthyle)morphin-3-yle.

13. Composé de formule



15

I

dans laquelle :

R₁ est tel que défini en revendication 1.

14. Composé selon la revendication 13, choisi dans le groupe constitué par:

- le téréphtalate de dimorphin-3-yle,
- l'isophtalate de dimorphin-3-yle,
- le phtalate de dimorphin-3-yle,
- le fumarate de dimorphin-3-yle,
- le benzène-1,2-disulfonate de dimorphin-3-yle,
- le benzène-1,3-disulfonate de dimorphin-3-yle,
- le thiophène-2,5-dicarboxylate de dimorphin-3-yle,
- le naphtalène-2,7-dicarboxylate de dimorphin-3-yle,
- le 4,4'-oxybenzoate de dimorphin-3-yle,
- le biphényl-4,4'-dicarboxylate de dimorphin-3-yle, et
- le carbonate de dimorphin-3-yle.

30